

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **04-095029**

(43)Date of publication of application : **27.03.1992**

(51)Int.Cl.

A61K 31/52

A61K 31/52

// C07D473/12

(21)Application number : **02-311254**

(71)Applicant : **ADIR**

(22)Date of filing : **16.11.1990**

(72)Inventor : **KAMOUN ANNIE
MOCAER ELISABETH
REGNIER GILBERT
GUILLOUNNEAU CLAUDE
DUHAULT JACQUES**

(30)Priority

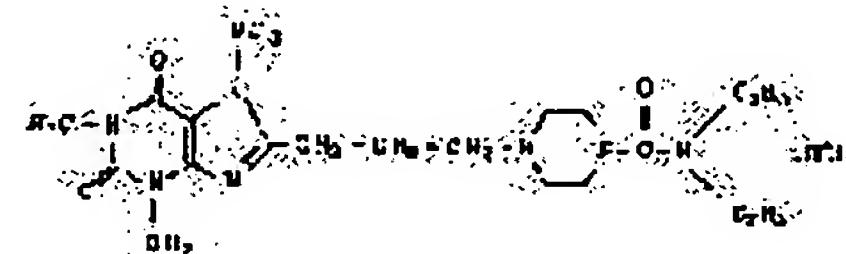
Priority number : **90 9010235** Priority date : **10.08.1990** Priority country : **FR**

(54) USE OF 1,3,7-TRIMETHYLXANTHINE DERIVATIVE FOR TREATMENT OF DYSMNESIA, SENILE INTELLECTUAL DISTURBANCE AND ALZHEIMER'S DISEASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical composition containing a 1,3,7- trimethylxanthine derivative and useful-for treating dysmnesia, senile intellectual disturbance and Alzheimer's disease.

CONSTITUTION: This pharmaceutical composition contains 1,3,7-trimethyl-8-[3(4- diethylaminocarbonylpiperazino) propyl]xanthine or its physiologically acceptable acid adduct (e.g. the hydrochloride of the formula) capable of being used for the treatments of migraine and asthenia. The compound has amnesia resistance and a property for stimulating to acquire and hold memory, and can be used for the treatments of dysmnesia, senile intellectual disturbance and Alzheimer's disease at a far smaller dose (at a dose of 2-50mg once to twice a day) than a dose used for the treatment of the migraine.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫公開特許公報(A) 平4-95029

⑬Int.Cl. 5

A 61 K 31/52

// C 07 D 473/12

識別記号

AAM

AAB

庁内整理番号

7252-4C

8829-4C

⑭公開 平成4年(1992)3月27日

審査請求 有 請求項の数 3 (全8頁)

⑮発明の名称 記憶障害、老化知能障害およびアルツハイマー病の治療のための
1, 3, 7-トリメチルキサンチン誘導体の使用

⑯特 願 平2-311254

⑰出 願 平2(1990)11月16日

優先権主張 ⑯1990年8月10日 ⑰フランス(FR) ⑯9010235

⑱発明者 アニー カモウン フランス国 ヌイユ スル セーヌ, リュ デ シヤルト
レ 26

⑲発明者 エリザベス モカエル フランス国 ヌイユ スル セーヌ, リュ シヤウボウ
32

⑳出願人 アディール エ コン フランス国クールベボワ セデツクス, リュ カルル エ
バニー ベル, 1

㉑代理人 弁理士 浅村 皓 外3名

最終頁に続く

明細書

品組成物。

1.発明の名称

記憶障害、老化知能障害およびアルツハイマー
病の治療のための1, 3, 7-トリメチルキサ
ンチン誘導体の使用

2.特許請求の範囲

(1) 活性成分として、1, 3, 7-トリメチル-
8-[3-(4-ジエチルアミノカルボニルピペ
ラジノ)プロピル]キサンチン、あるいはその生
理学上許容しうる酸付加塩の一つを含有する、記
憶障害、老化知能障害、アルツハイマー病治療用
医薬品組成物。

(2) 活性成分として、1, 3, 7-トリメチル-
8-[3-(4-ジエチルアミノカルボニルピペ
ラジノ)プロピル]キサンチン塩酸塩を含有する、
記憶障害、老化知能障害、およびアルツハイマー
病治療用、請求項(1)項記載の医薬品組成物。

(3) 2から50%の活性成分を、適当な製剤賦形
剤との混合物として、あるいは賦形剤と一緒に、
含有する、請求項(1)項および第(2)項記載の医薬

3.発明の詳細な説明

本発明は記憶障害、老化知能障害、およびアル
ツハイマー病治療用医薬品の製造のための1, 3,
7-トリメチルキサンチン誘導体の使用に関する。

更に詳しく言えば、本発明は記憶障害、老化知
能障害、およびアルツハイマー病治療のための医
薬品製造に対する、1, 3, 7-トリメチル-8
-[3-(4-ジエチルアミノカルボニルピペラ
ジノ)プロピル]キサンチンおよびその生理学上
許容しうる酸付加塩の使用に関するものである。

米国特許第4,599,338号明細書に、1, 3,
7-トリメチル-8-[3-(4-ジエチルアミ
ノカルボニルピペラジノ)プロピル]キサンチン
およびその生理学上許容しうる酸付加塩が、一方
ではその鎮痛特性の理由で、また他方では精神賦
活薬としての理由により、50mg/kg経口の投与
量で、片頭痛および無力症の治療に使用できると
記載されている。

本発明者等は、1, 3, 7-トリメチル-8-

[3-(4-ジエチルアミノカルボニルビペラジノ)プロピル]キサンチンおよびその生理学上許容しうる酸付加塩が興味ある性質、とりわけ記憶の獲得および保持を促進する性質、および抗健忘症性を有することをここに発見した。これら性質のため、片頭痛の治療に対して以前に使用された投薬量よりもはるかに少ない特別な投薬量で、記憶障害、老化による知能障害、およびアルツハイマー病の治療に向けられる医薬品の製造に上記化合物が使用できるようになった。

本発明のもう一つの目的は、活性成分として、1,3,7-トリメチル-8-[3-(4-ジエチルアミノカルボニルビペラジノ)プロピル]キサンチンあるいはその生理学上許容しうる塩の一つを、適当な製薬用賦形薬との混合物として、あるいは賦形薬と一緒に、含有する医薬品組成である。

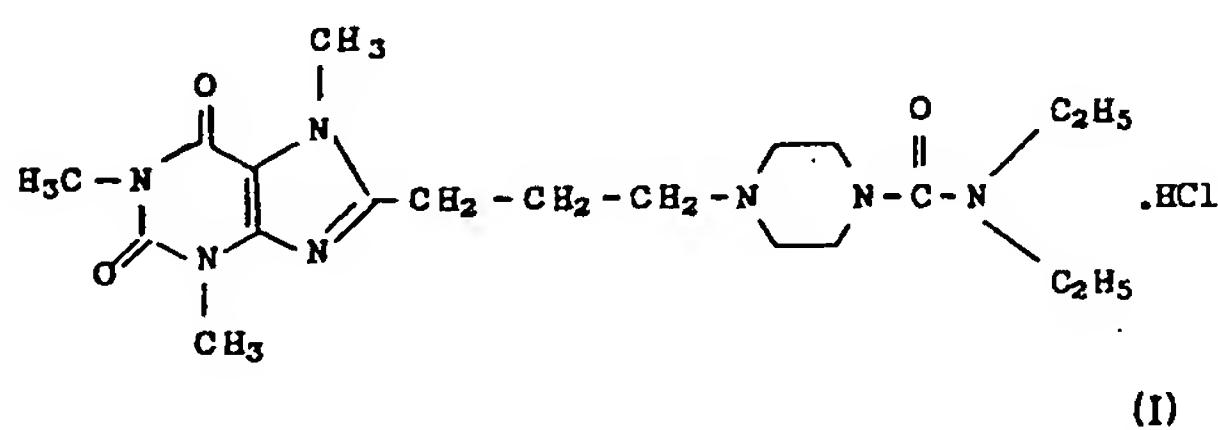
このようにして得られた医薬品組成物は、経口あるいは非経口投与とりわけ静脈内投与、に適した剤形で、例えば緩剤、糖衣錠、ゼラチン被覆丸

剤、および注射用あるいは飲用容器として有利に提供される。

投薬量は、患者の年令および体重、投与法、治療適応症および付隨する処置の性質、に従つて変化し、1用量当たり活性成分2から50mgを1日に1回から3回投与する。

下記の例は本発明を説明するものであつて、如何なる仕方においても本発明を制限しない。

下記のあらゆる試験は、活性成分として特に水溶性が良いので)式I:



の1,3,7-トリメチル-8-[3-(4-ジエチルアミノカルボニルビペラジノ)プロピル]キサンチン塩酸塩を使用して行なつた。

例1

記憶獲得と覚えることの速度に及ぼす生成物Iの効果

GALEY, DURKIN, SIFAKIS, KEMPF および JAFFARD, *Brain Res.*, 340, 171-174 (1985) により記述されたこの使用手順により次の測定が可能となる:

- 1) 覚えることおよび場所の記憶に及ぼす治療効果をしばしば予想できる方法の変法で、自発的変更の測定。
- 2) 単純空間識別(右-左)(正常動物は約20回の試行でマスターする)の獲得速度の測定。
- 3) 24時間後に行なわれた実験中のこの識別の記憶の評価。

(A) 技術および方法

動物

未だ実験に使われたことのない12から14週令のBALB/c株雄マウス50匹を使用した。これらのマウスを空調した動物実験室(22°C)内の個々のケージに保ち、12時間の人工明/暗サイクル(0800~2000時間)を与えた。

装置

これは灰色のPlexiglasからつくられたT字形の迷路である。その中央通路および二つの到達アームは長さ35cm、幅10cm、高さ25cmの寸法をもつ。出発室(10×12cm)は中央通路からギロチンゲートにより隔てられている。各アームへの入口にもゲートを設けてある。

操作手順

慣習化

実験の実験は、10分間の2回慣習化セッション(自由探検なし、1セッション/日)の後で行なう。

空間識別の自発的変更と記憶獲得

これら2回の試行をその翌日に中断することなく行なう。最初の6回の実験中、食物を二つのアームの端に配置する。各実験中、動物を出発室に30秒間(実験と実験の間の時間)置く。中央通路に通じるゲートを開き、動物が二つのアーム(30秒間閉じたままにしておく)の間を選べるようにする。正常な動物は、成功する選択(変更

の約65%)を交互に選ぶことが分かる。7番目の実験から始めて、食物を一つのアーム(常に同じアーム)にだけ置く。動物が間違わずに統けて5回の実験を順調に終えるまで(即ち、食物を置いたアームに5回行く、基準)この試行を続ける。

空間識別の保持

これは24時間後に、記憶獲得と同じ条件下で行なう。動物が再び5匹のうち5の基準に達するまでこの試行を続ける。

群

50匹の動物を10匹からなる5群に分けた。

- 対照 - 対照(処置せず)

- 液体 - 液体(同条件下で7% NaCl 0.1ml/10g)

- 薬物 - 薬物(各試行の30分前に生成物Iを注射: 0.0625 - 0.25 - 1mg/kgを腹腔内投与)

(B) 結果

1) 自発的変更

5群の結果を第1図に要約する。最小用量(D1)

なう)。これらの促進効果は、操作手順で用いた最低投与量(0.0625mg/kg)では観察されるが、二つの高投薬量(0.025mg/kgおよび1mg/kg)では観察されない。

例2

記憶現象の保持に及ぼす生成物Iの効果

1) ラットにおける受動的回避の調整の研究

A) 方法論

この試験においては、ラットが大きい白い区画および小さい黒い区画を5分間自由に探検できる。各区画で費した時間を記録し、また白い区画の中に解放されたラットが、最初黒い区画の中に行くまでに要した時間量も記録する。次に各ラットを黒い区画内に捉え、足に電気ショックを与える(これは回避できない)。1分後ラットは更に5分間の試行を受ける。この試行ではラットが白区画または黒区画のいずれの中にも自由に行けるようになつていて。黒い区画の中に行くまでに要した時間および黒い区画の中に留まつた時間を記録する。次にこの受動的回避の応答の記憶定着を

: 0.0625mg/kg)で変更百分率が59.0±3.1%から72.0±5.3%に向上している。

2) 空間識別の獲得

結果を第2図に要約する。0.0625mg/kg(D1)の投薬量で投与すると、生成物Iは試行回数を基準値に非常に有意に減少させることができ。生成物Iは獲得速度を用量依存的に改善する。用量D1は、用量D2および用量D3よりも高い獲得速度を与える。

3) 空間識別の保持

結果を第3図に要約する。0.0625mg/kgの投薬量でこの生成物は、試行回数を非常に有意に基準にまで減少させる。これはより高い投薬量に対して起こらない。この場合もまた用量依存型の促進効果があり、用量D1は、D2およびD3より有意に迅速に基準に到達させる。

4) 結論

各試行の30分前に、生成物Iを腹腔内投与すると、自発的変更、獲得、および24時間後の空間識別の保持が向上する(T字形迷路で実験を行

48時間後全ラットについて試験する。

生成物Iを下記投薬量(塗基として表示)で試験した: 0.0625, 0.25, 1および4mg/kg。対照ラットには蒸留水を与えた。すべての注射は獲得セッションの30分前に腹腔内投与し、記憶定着試験は48時間後に行なつた。各投薬量に対し10匹のラットを用いた。

B) 結果

もし黒の区画に行く前に要した時間を考慮するならば、対照動物は48時間後に行なわれた試験の間に定着がなかつたことが分かる。しかし、全体として投薬動物群は記憶の定着を示した。

すべての群に対するデータを分析したところ、ショックを与える前の状況と比べて、動物が48時間後黒区画で費した時間は有意に短かかつたが、生成物×試行の相関は取るに足らぬ意味でしかない。対照群および0.0625mg/kg群のデータだけを分析した場合には、生成物×試行の相関は統計学的に有意であつた。

2) 行動および関連記憶

A) 方法論

この試験においては、ラットが砂糖菓子を褒美にもらうので、ラットに餌を与えるなかつた。訓練開始前に、ラットにこの砂糖菓子を馴れさせるため、5日間にわたりラットにケージ内でこの食物を与えた。

各試行において、九つの可能な孔のうち反対側の三つの孔にこの砂糖菓子を置いた。ラットの仕事は菓子を入れた孔にやつて来て、食物を取り、喰べ、いつたん孔から菓子を取り出してしまつたならばその孔へ戻らないことである。毎日砂糖菓子を入れて置く孔は同じなので、従つて菓子を置いてない孔にやつて来ることは関連記憶の錯誤を示す。既に食物を取り出して喰べてしまつた孔にまたやつて来ることは、この実験における行動記憶の錯誤を示す。実行すべき仕事（三つのうまい食物を取り出して喰べる）を仕上げるために要した時間、ならびになされた錯誤の回数と性質によりパフォーマンスを分析する。1日につき1回の試行を行なつた。動物が基準（仕事を60秒未満

つた。この場合、0.0625mg/kg群は犯した誤りの総数が対照群よりも有意に少なかつた。この記憶定着試験でなされた誤りの異なる型を分析したところ、0.0625mg/kg群は犯した各型の誤りが少なく、また関連記憶の錯誤に対する差は統計学的意味に近いことが分かつた。

3) 結論

この実験に選ばれた仕事は、異なる型の記憶を測定する。生成物Iは、試行の間に48時間という長い遅れを用いたときでさえ、長期の常習性に対し効果をもたないことは明らかである。

褒美を与えて仕事を覚えさせる場合、生成物Iは覚え込みを抑制する傾向を示した（特に、最低投薬量において）。しかし、1週間後の記憶定着に対する試験では、最低用量（0.0625mg/kg）が犯した錯誤数（特に関連記憶錯誤）を有意に減少させた。これはこの仕事の長期記憶定着における改善を示すものである。同じ投薬量で受動的回避反応の長期（48時間）定着が改善された。従つて、生成物Iは報酬付きの仕事および懲罰付き

で実行し、三つの砂糖菓子を取つて喰べ、一回より多い錯誤を犯さない）を満したとき、それらをケージ内で安静にさせてから、その7日後もう一回試験にかける。3週間後に記憶定着を試験する。

雄 Lister ラットを用いた。その10匹を次の群の各々に割当てた：対照（水）；生成物I（0.0625mg/kg, 0.25mg/kg, 1mg/kg, および4mg/kg；すべての投薬量は塩基として表わした）。各日試験の30分前に生成物Iを腹腔内注射により投与した。

B) 結果

動物全部に仕事をするよう覚えさせた。全体として生成物Iは、仕事を実行するためには要する時間を有意に変化させなかつた。

全体として、ラットを7日の間隔をおいた後で再び試験したとき、ラットが仕事を実行するのに有意に多くの時間を要した。

生成物Iは犯した誤りの数に対し全体的に効果を示さなかつた。

これら群は7日目に犯した誤りの総数に差があ

の仕事両方の長期記憶定着を改善すると結論できる。

例3

生成物Iの抗健忘症作用

1) マウスの受動的回避試験において、スコボラミンにより誘発した健忘症に及ぼす生成物Iの効果

A) 方法論

1群当たりの平均体重24gから27gを有するN.M.R.I.株の雄マウスについてこの試験を実施した。

生成物I：蒸留水溶液として、

ピラセタム（標準生成物）：蒸留水溶液として、スコボラミン臭化水素酸塩：0.9% NaCl溶液中の溶液として。

すべての実験を人工光の中で室温（20～21°C）において行なつた。 LENEGRE A. 等, Pharmacol. Biochem. Behav., 29, 625-629 (1988) の技術に準じた試験を次のように実施した。

二区画をもつ箱の照明した区画（10×10×29

cm) の中に 1 匹のマウスを入れた。このマウスが、より大きい寸法 ($19.5 \times 16.5 \times 29$ cm) の暗い区画に通じる通路を 4 本の足全部で通過したとき、マウスが照明した区画に戻るまで僅かな電気ショック (0.35 mA) を受ける。そのマウスを照明区画から直ちに取り除く (S1)。そのマウスを 24 時間後この系に再び導入したとき (S2)、マウスは暗い区画に入ることを回避する。暗い区画に入ることに要した時間を 180 秒まで測る。

S1 の 30 分前にスコボラミン (1 mg/kg) を腹腔内注射すると、記憶が減退する。これをセツション S2 でマウスが暗い区画中に入るためには要した時間により測る。

この健忘症はピラセタムのようなヌートロピック剤により軽減される。SCHINDLER U. 等, Drug Dev. Res., 4, 567-576, (1984) 参照。各群 18 匹の動物を用いて研究した。この実験はめくらで行なつた。

生成物 I を次の投薬量で調べた。0.25, 1.4 および 16 mg/kg (第一実験) および 0.0625,

ミンにより誘発するのではなく、アラビアゴムの 5% 慢潤液中の分散液として用いたジアゼパム

[この場合、S1 の 30 分前にジアゼパム (1 mg/kg) の腹腔内注射により記憶を減退させる。これはセツション S2 において、マウスが暗い区画に行くために要した時間により測る。この健忘症は、ピラセタムのようなヌートロピック剤により軽減される。SCHINDLER U., Drug Dev. Res., 4, 567-576, (1984) 参照。

各群 18 匹の動物で研究した。実験はめくらで行なつた。

生成物 I は次の投薬量:

0.0312, 0.0625, 0.125 および 0.25 mg/kg を、S1 の 60 分前に経口投与することにより調べた。

ピラセタムは同じ実験条件下で投与し (2048 mg/kg, 経口), 標準化合物として使用した] により誘発させるか、あるいは

0.125, 0.25 および 0.5 mg/kg (第二実験) を S1 の 60 分前に経口投与した。

ピラセタム (2048 mg/kg 経口) は、同じ実験条件下で投与し、二つの実験における標準化合物として用いた。

B) 結果

これらの実験条件下で、生成物 I は 0.0625 mg/kg から 0.5 mg/kg に及ぶ投薬量において、スコボラミンにより誘発された健忘症と有意に拮抗した。より高い投薬量 (1.4 mg/kg および 16 mg/kg) においては、有意な効果が見られなかつた。従つて、これらの結果により、生成物 I は広範囲の投薬量にわたり、抗健忘症活性をもつと結論できる。

2) マウスの受動的回避試験におけるジアゼパムまたは電気ショック誘発健忘症に及ぼす生成物 I の効果

A) 方法論

用いた操作条件および試験は上記 (1) - A 参照) と同一であるが、ここでは健忘症をスコボラ

電気ショックにより、

[この場合、S1 直後に与えた電気ショック (矩形波電流、0.4 秒, 50 mA, 50 Hz, Ugo Basile ショック発生器に接続した一時的電極による) により記憶を減退させる。これはセツション S2 において、マウスが暗い区画に行くために要した時間により測る。この健忘症は、ピラセタムのようなヌートロピック剤により軽減される。BANFI 等, J. Pharmacol. Meth., 8, 255-263, (1982) 参照。

各群 18 匹の動物を用いる。実験はめくらで行なう。

生成物 I は、次の投薬量:

0.0312, 0.0625, 0.125 および 0.25 mg/kg を、S1 の 60 分前に経口投与することにより調べた。

ピラセタム (2048 mg/kg, 経口) は、同じ実験条件下で投与し、標準化合物として使用した]

誘発させた。

B) 結果

上記操作条件下で、生成物Ⅰは、

ジアゼパムの健忘症誘発効果と、試験した最高投薬量 (0.25 mg/kg) に対し 97 % の拮抗で用量依存的に拮抗し、

電気ショックの健忘症誘発効果とは、どんなショック量でも拮抗しなかつた。

ピラセタム (2048 mg/kg 経口) は、同じ実験条件下で、ジアゼパムの健忘症誘発効果とは 89 %、また電気ショックのそれとは 83 % 拮抗した。

3) マウスの受動的回避試験において、スコボラミン誘発健忘症に及ぼす生成物Ⅰの1回および反復投与の効果

A) 方法論

この試験は、一方では急性治療、他方では慢性治療における生成物Ⅰの効果を示すもので、1群当たり平均体重 25 g から 26 g を有する N.M.R.I. 株の雄マウスについて行なつた。

用いた操作条件および試験は前記のそれ (1)-A

同じ投薬量で 4 日間にわたり反復投与したところ、同じ実験条件下でスコボラミン誘発健忘症に対し一層顕著な拮抗を示した (それぞれ、93 % および 106 %)。1 回投与と反復投与との間の違いは、0.25 mg/kg の投薬量で有意であつた。

これらの結果によると、生成物Ⅰの反復投与は、単一投与後に観察された抗健忘症効果の減衰を誘発せず、

その抗健忘症効果を強化する
と結論できる。

しかし、最低用量における反復投与後の健忘症の拮抗は、最高ではなくまた標準化合物 (ピラセタム) によって得られた拮抗より低く留まつてゐるので、この強化は余り顕著ではない。

4) 生成物Ⅰの抗健忘症効果の特異性の研究

上記試験に加えて、自発的運動性活動に及ぼすスコボラミン (1 mg/kg 腹腔内) の効果との可能な相互作用および 4-プレート試験 (不安撓除行動) におけるジアゼパム (1 mg/kg 腹腔内) の効果との可能な相互作用を評価するため、生成物Ⅰ

参照) と同一である。

用いた生成物Ⅰの投薬量は次の通りである：

1 回投与：4 日目の覚醒の試行 (81) の 60 分前に、0.0312 mg/kg を投与。第 1 日目から 3 日目まで、動物は 1 日に 2 回蒸留水を受けた (0900 および 1600 時間)。

反復投与：4 日目の 81 の 60 分前に、0.0312 mg/kg および 0.25 mg/kg を 1 日 2 回 (0900 および 1600 時間) 3 日にわたり投与。

ピラセタム (2048 mg/kg) は、同じ実験条件下で 1 回だけ投与し、標準化合物として使用した。

B) 結果

上記実験条件下で、試験された二つの投薬量において、1 回だけ投与した生成物Ⅰは、スコボラミン誘発健忘症に対し明らかに拮抗した (0.0312 mg/kg の投薬量で拮抗 87 %, 0.25 mg/kg では 91 %)。

を N.M.R.I. 株雄マウスへの経口投与後に調べた。

用いた投薬量は 0.25 mg/kg であり、これを試験の 60 分前に (即ち、スコボラミンまたはジアゼパムの腹腔内注射の 30 分前) 投与した。これは、受動回避試験 (1, 2) においてスコボラミンまたはジアゼパムにより誘発された健忘症に対して拮抗する生成物Ⅰの最高投薬量である。

得られた結果は、

行動 / メートルで表わしたスコボラミン誘発運動過多の拮抗欠如

4-プレート試験で懲罰された行動の、ジアゼ

パム誘発非連続の拮抗欠如

を示す。

これらの結果は、生成物Ⅰの抗健忘症効果が、これら二つの健忘症誘発剤の特別な性質と結び付かず、低投薬量での生成物Ⅰの抗健忘症作用の特異性を結論づけることを可能にすることに確証を与えるものである。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図、第 2 図及び第 3 図は記憶についてのテ

スト結果を示すグラフである。

代理人 滝 村 謙

図面の内容に変更なし

5) 結果のグラフ表示

Figure 1: 自発的変更
(平均 \pm SD)

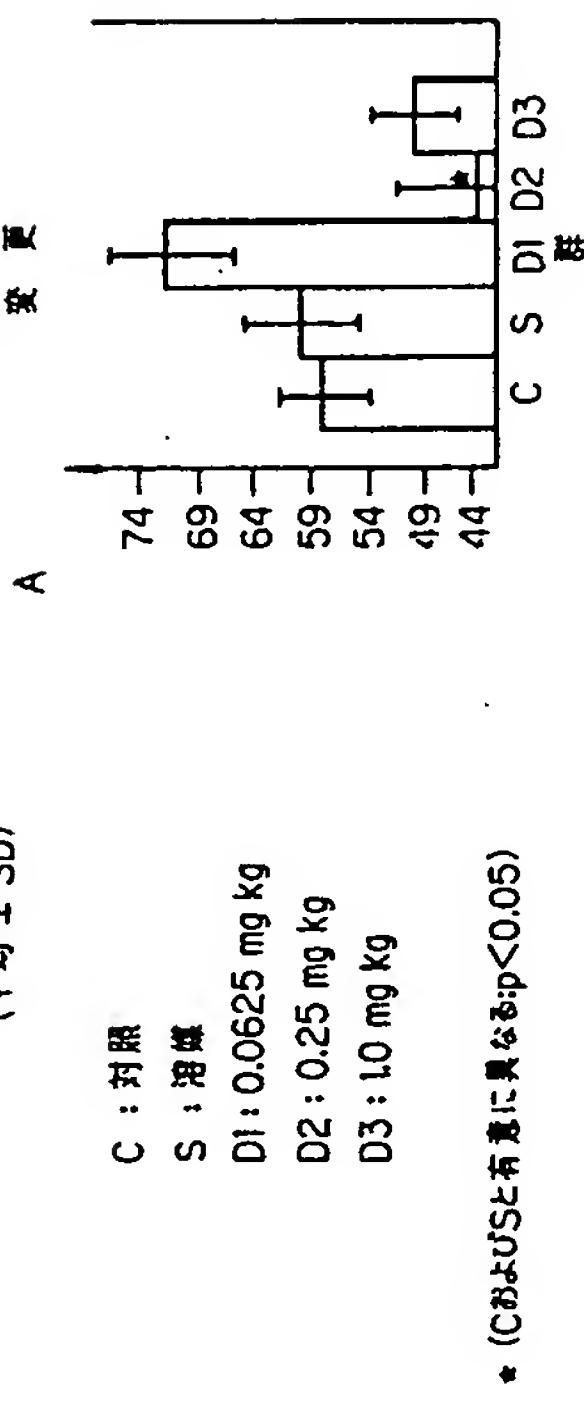


Figure 2: 痛別の中止
(基準までの試行回数:平均 \pm SD)

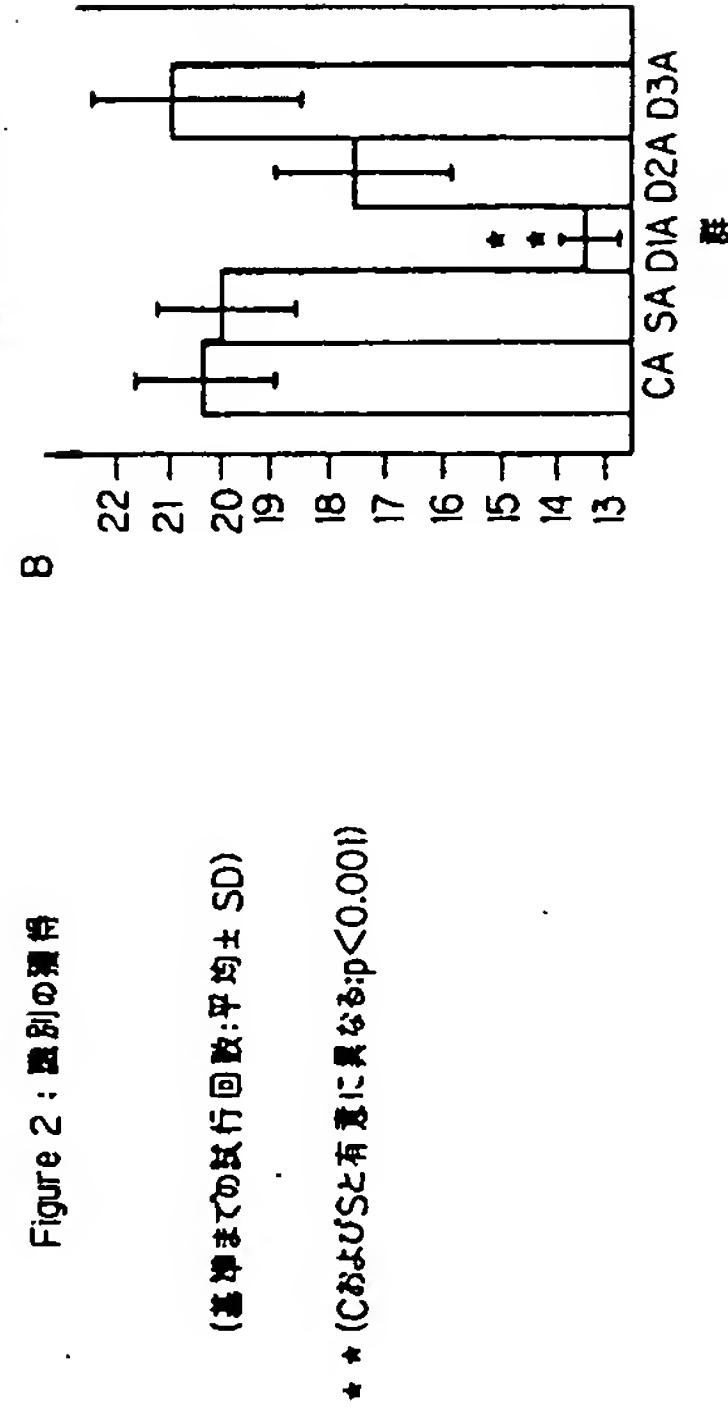
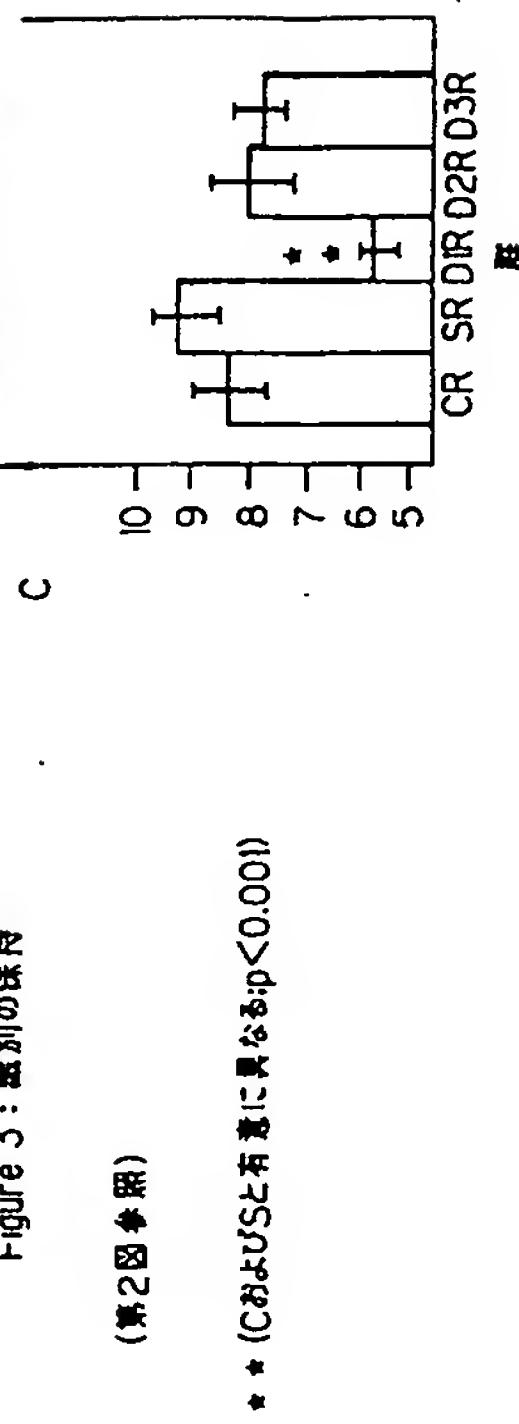


Figure 3: 痛別の保持
(第2回率)



第1頁の続き

⑦発明者 ジルベール ルグニエ
ー
ー, アブニュ ドウ ブレシス 27
フランス国 シヤトウネイ マラブリイ, バッド. デイ
ー, アブニュ ドウ ブレシス 27
⑦発明者 クロード ギロノウ
ー, アブニュ ドウ ブレシス 27
フランス国 クラマール, リュ デ ベルゲル 21
⑦発明者 ジヤック ドゥアウル
ー, アブニュ ドウ ブレシス 27
フランス国 クロワシイ スル セーヌ, リュ ポール
デマンジエ 14ビス

手 続 案 正 書 (方式)

特許庁長官署

平成 3 年 3 月 12 日

1. 事件の表示

平成 02 年 特許第 311254 号

2. 発明の名称

記憶障害、老化知能障害およびアルツハイマー病の治療
のための 1, 3, 7-トリメチルキサンチン誘導体の
使用

3. 補正をする者

事件との關係
氏名(名体) 特許出願人

アディール エ コンパニー

4. 代理人

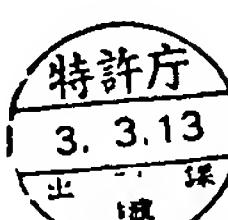
居所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
大手町ビルディング 331
電話 (211) 3651 (代表)
氏名 (666) 弁理士 清水 皓

5. 補正命令の日付 平成 3 年 2 月 12 日

6. 補正により増加する請求項の数

7. 補正の対象

図面



8. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した図面の添書(内容に変更なし)